

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/23329 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07B 39/00, C07C 17/12, 46/00, B01J 19/00

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09155

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. September 2000 (19.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
✓ 199 46 367.0 28. September 1999 (28.09.1999) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): Kai, Fabian [DE/DE]; Oberer Langerain 13, 69259 Wilhelmsfeld (DE). STOLDT, Joeran [DE/DE]; Kreuzstrasse 11, 64331 Weiterstadt (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Grenzstrasse 7b, 64291 Darmstadt (DE). SCHWESINGER, Norbert [DE/DE]; Sturmheide 10, 98693 Ilmenau (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

WO 01/23329 A1

(54) Title: METHOD FOR BROMINATING ORGANIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BROMIERUNG ORGANISCHER VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for brominating organic compounds and to bromination microreactors for carrying out said method.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen sowie Bromierungsmikroreaktoren zur Durchführung dieser Verfahren.

THIS PAGE BLANK

Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen sowie Bromierungsmikroreaktoren zur Durchführung dieser Verfahren.

Die Bromierung organischer Verbindungen ist ein in der chemischen Industrie sehr häufig durchgeführtes Verfahren, dessen große Bedeutung sich auch in zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema wider-spiegelt.

Die Durchführung von Bromierungen im technischen Maßstab bringt jedoch Sicherheitsprobleme und Gefahren mit sich. Zum einen werden häufig hochgiftige chemische Substanzen eingesetzt, die für sich allein bereits ein erhebliches Risiko für Mensch und Umwelt darstellen, zum anderen verlaufen Bromierungen häufig sehr stark exotherm, so daß bei der Durchführung dieser Reaktionen im technischen Maßstab eine erhöhte Explosionsgefahr besteht. Die Erlangung einer behördlichen Genehmigung nach dem BlmSchG (BGBl. I Nr.71 vom 26. 10. 1998 S. 3178) für das Betreiben von Anlagen zur Bromierung organischer Verbindungen im technischen Maßstab ist daher mit einem beträchtlichen Aufwand verbunden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein neues Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen zur Verfügung zu stellen, welches in einfacher, reproduzierbarer Weise mit erhöhter Sicherheit für Mensch und Umwelt sowie mit guten Ausbeuten durchführbar ist. Eine weitere Aufgabe bestand darin, eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt erfindungsgemäß durch das Bereitstellen neuer Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen, bei denen die organische Verbindung in flüssiger oder gelöster Form, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators in flüssiger oder gelöster Form, mit einem Bromierungsreagenz in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und die bromierte organische Verbindung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Ein Mikroreaktor im Sinne der Erfindung ist ein Reaktor mit einem Volumen

≤ 100 µl in dem die Flüssigkeiten und/oder Lösungen wenigstens einmal innig vermischt werden. Vorzugsweise beträgt das Volumen des Mikroreaktors ≤ 10 µl, besonders bevorzugt ≤ 1 µl. Ein Mikroreaktor wird bevorzugt aus dünnen, miteinander verbundenen Siliziumstrukturen hergestellt.

Vorzugsweise ist der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor, besonders bevorzugt ein statischer Mikromischer. Ganz besonders bevorzugt ist der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer, wie er in der WO 96/30113 beschrieben ist, die hiermit als Referenz eingeführt wird und als Teil der Offenbarung gilt.

Ein solcher Mikroreaktor weist vorzugsweise kleine Kanäle auf, in denen Flüssigkeiten und/oder in Lösungen vorliegende, chemische Verbindungen vorzugsweise durch die kinetische Energie der strömenden Flüssigkeiten und/oder Lösungen miteinander vermischt werden.

Die Kanäle des Mikroreaktors weisen vorzugsweise einen Durchmesser von 10 bis 1000 µm, besonders bevorzugt von 20 bis 800 µm und ganz besonders bevorzugt von 30 µm bis 400 µm auf.

Vorzugsweise werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen so in den Mikroreaktor gepumpt, daß sie diesen mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,1 µl/min bis 10 ml/min, besonders bevorzugt 1 µl/min bis 1 ml/min durchströmen.

Der Mikroreaktor ist erfindungsgemäß vorzugsweise temperierbar.

Die Verweilzeit im Sinne der Erfindung ist die Zeit zwischen der Durchmischung der organischen Verbindungen, ggf. Katalysatoren und Bromierungsreagenzien bzw. deren Lösungen und der Aufarbeitung dieser Reaktionslösung zur Analyse bzw. Isolierung der/des gewünschten Produkte(s).

Die erforderliche Verweilzeit in den erfindungsgemäßen Verfahren hängt von verschiedenen Parametern ab, wie z.B. der Reaktivität der

eingesetzten organischen Verbindungen, Katalysatoren und Bromierungsreagenzien, dem gewünschten Grad der Bromierung oder der Temperatur. Dem Fachmann ist es möglich, die Verweilzeit an diese Parameter anzupassen und so einen optimalen Reaktionsverlauf zu erzielen. Vorzugsweise beträgt die Verweilzeit der Reaktionslösung im Mikroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Verweilstrecke ≤ 3 Stunden, vorzugsweise ≤ 1 Stunde.

Erfindungsgemäß ist der Mikroreaktor vorzugsweise über einen Auslaß mit wenigstens einer Verweilstrecke, vorzugsweise einer Kapillare, besonders bevorzugt einer temperierbaren Kapillare verbunden. In diese Verweilstrecke bzw. Kapillare werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen nach ihrer Durchmischung im Mikroreaktor zur Verlängerung ihrer Verweilzeit geführt.

Ebenfalls bevorzugt wird das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehr, parallel oder in Reihe geschaltete Mikroreaktoren geführt. Hierdurch wird erreicht, daß auch bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit die Verweilzeit verlängert wird und die eingesetzten Komponenten der Bromierungsreaktion nahezu vollständig zu der/den gewünschten bromierten organischen Verbindung(en) umgesetzt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßigen Verfahrens wird die Zahl und/oder die Anordnung der Kanäle in einem oder mehreren Mikroreaktor(en) so variiert, daß die Verweilstrecke verlängert wird, so daß auch hier bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit eine nahezu vollständige Umsetzung zu der/den gewünschten bromierten organischen Verbindung(en) erreicht wird.

Die Verweilzeit der Reaktionslösung in dem zum Einsatz kommenden System aus wenigstens einem Mikroreaktor und gegebenenfalls einer Verweilstrecke kann auch durch die Wahl der Durchflußgeschwindigkeit der eingesetzten Flüssigkeiten und/oder Lösungen eingestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können in einem sehr breiten Temperaturbereich durchgeführt werden, der im wesentlichen durch die Temperaturbeständigkeit der zum Bau des Mikroreaktors, ggf. der Verweilstrecke, sowie weiterer Bestandteile, wie z.B. Anschlüsse und

Dichtungen, eingesetzten Materialien und durch die physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Lösungen und/oder Flüssigkeiten beschränkt ist. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verfahren bei einer Temperatur von -90 bis +150 bis °C, besonders bevorzugt -20 bis +40 °C, ganz besonders bevorzugt von -10 bis +20 °C durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden. Vorzugsweise werden sie kontinuierlich durchgeführt.

10 Für die Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen ist es erforderlich, daß die Bromierungsreaktion in homogener flüssiger Phase durchgeführt wird, da sonst die in den Mikroreaktoren vorhandenen Kanäle verstopfen.

15 Der Reaktionsverlauf der Bromierung in den erfindungsgemäßen Verfahren kann mit den verschiedenen dem Fachmann bekannten analytischen Methoden verfolgt und gegebenenfalls geregelt werden. Vorzugsweise wird der Reaktionsverlauf chromatographisch, besonders bevorzugt gaschromatographisch verfolgt und gegebenenfalls geregelt.

20 Die Isolierung der bromierten organischen Verbindungen kann ebenfalls nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Vorzugsweise wird/werden das/die bromierte(n) Produkte durch Extraktion, vorzugsweise mit einem organischen Lösungsmittel oder durch Fällung, vorzugsweise mit einem organischen Lösungsmittel und/oder Wasser, besonders bevorzugt mit Wasser aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

30 Als organische Verbindungen können in den erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann als Substrate von Bromierungsreaktionen bekannten organischen Verbindungen eingesetzt werden.

35 Vorzugsweise werden als organische Verbindungen aromatische oder heteroaromatische Verbindungen eingesetzt. Diese aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen umfassen sowohl monocyclische als auch polycyclische Verbindungen, sowie Verbindungen, die ein monocyclisches und/oder polycyclisches, homo- oder heteroaromatisches

Grundgerüst oder eine Teilstruktur, z.B. in Form von Substituenten, aufweisen. Unter organischen Verbindungen werden auch metallorganische Verbindungen verstanden, deren organische Teilstrukturen einer Bromierung zugänglich sind.

5

Ebenfalls bevorzugt werden als organische Verbindungen auch Aldehyde oder Ketone eingesetzt, die in α -Stellung zur Carbonylgruppe wenigstens ein Wasserstoffatom aufweisen sowie ungesättigte aliphatische Verbindungen.

10

Als aromatische Verbindungen werden besonders bevorzugt alkylierte aromatische Verbindungen, ganz besonders bevorzugt Toluol, Xylol oder Mesitylen, Benzol, Naphthalin, Azulen, Anthracen, Phenanthren, Pyren, Fluoren, Chinone wie z.B. ortho und para-Benzochinon, Naphthochinone, Fluorenone, Anthrone, Phenanthrone, Anthrachinone und/oder deren Derivate eingesetzt.

15

Als heteroaromatische Verbindungen werden besonders bevorzugt sauerstoffhaltige, heteroaromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, ganz besonders bevorzugt Furane, wie z.B. benzanellierte Furane, Dibenzofurane, Dibenzodioxane, Pyryliumkationen oder Benzopyranone eingesetzt. Ebenfalls besonders bevorzugt sind stickstoffhaltige, heteroaromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, wie z.B. Pyrrole, Pyrazole, Imidazole, Triazole, Tetrazole, Pyridine, Pyrazine, Pyrimidine, Pyridiniumsalze, Triazine, Tetrazazine, Pyridin-N-oxide, benzanellierte Pyrrole, wie z.B. Indole, Carbazole, Benzimidazole oder Benzotriazole, Phenanzin, Chinoline, Isochinoline, Cinnoline, Chinazoline, Chinoxaline, Phenanthrolin, Bipyridyle und deren höhere Homologe, Acridine, Acridone, und/oder Pyren. Weiterhin besonders bevorzugt werden schwefelhaltige, heteroraromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, wie z.B. Thiophene, benzanellierte Thiophene, insbesondere Benzothiophene oder Dibenzothiophene sowie Acenaphthylene, Thiazole, Isothiazole, Biphenylene, Purine, Benzothiadiazole, Oxazole und/oder Isoaxazole eingesetzt.

20

25

30

35

Als Bromierungsreagenzien können in den erfindungsgemäßen Verfahren sämtliche, dem Fachmann bekannten, Bromierungsreagenzien ein-

gesetzt werden. Vorzugsweise werden als Bromierungsreagenzien elementares Brom, Dibromisocyanursäure, N-Bromsuccinimid, Unterbromige Säure, organische Hypobromite, besonders bevorzugt Trifluoracetylhypobromit, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid und/oder Dioxandibromid eingesetzt.

Für die erfindungsgemäßen Verfahren ist es wesentlich, daß die eingesetzten organischen Verbindungen, Bromierungsreagenzien und ggf. Katalysatoren entweder selbst flüssig sind oder in gelöster Form vorliegen. Sofern diese Verbindungen nicht schon selbst in flüssiger Form vorliegen, müssen sie daher vor der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Als Lösungsmittel werden bevorzugt halogenierte Kohlenwasserstoffe, besonders bevorzugt Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrachlorethan, Ester, besonders bevorzugt Essigsäureethylester, Ether, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran, Diethylether oder tert-Butylimethylether, Carbonsäuren, besonders bevorzugt Essigsäure oder deren Gemische eingesetzt.

Das molare Verhältnis von organischer Verbindung zu eingesetztem Bromierungsreagenz in den erfindungsgemäßen Verfahren hängt zum einen von der Reaktivität der eingesetzten organischen Verbindungen, Katalysatoren und Bromierungsreagenzien ab, und zum anderen von dem gewünschten Grad der Bromierung. Der Grad der Bromierung selbst hängt außer von der Konzentration der eingesetzten Reagenzien von einer Reihe weiterer Parameter, wie z.B. Temperatur, Art des Katalysators oder der Verweilzeit, ab. Dem Fachmann ist es möglich, die verschiedenen Parameter auf die jeweilige Bromierungsreaktion so abzustimmen, daß die gewünschte einfach oder mehrfach bromierte organische Verbindung erhalten wird.

In Abhängigkeit von der Reaktivität der eingesetzten organischen Verbindungen und Bromierungreagenzien kann es vorteilhaft und gegebenenfalls auch notwendig sein, in den erfindungsgemäßen Verfahren Katalysatoren einzusetzen um die Geschwindigkeit der Bromierungsreaktion zu erhöhen. Vorzugsweise werden als Katalysatoren elementares Iod, Mineralsäuren, besonders bevorzugt Schwefelsäure oder Sal-

petersäure und/oder Lewissäuren, besonders bevorzugt Aluminium-, Eisen-, Zink- oder Antimonhalogenide eingesetzt.

5 Die Menge des eingesetzten Katalysators in den erfindungsgemäßigen Verfahren beträgt vorzugsweise zwischen 0,1 und 100 Mol-%, besonders bevorzugt zwischen 1 und 10 Mol-% bezogen auf die eingesetzte Menge an organischer Verbindung.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Bromierungsmikroreaktor zur Durchführung des erfindungsgemäßigen Verfahrens. Dieser Bromierungsmikroreaktor weist wenigstens ein Mischelement und gegebenenfalls eine Verweilstrecke auf und sein Volumen, ohne das Volumen der Verweilstrecke, beträgt $\leq 100 \mu\text{l}$, bevorzugt $\leq 10 \mu\text{l}$ und besonders bevorzugt $\leq 1 \mu\text{l}$.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Bromierungsmikroreaktor ein statischer Mikromischer.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Bromierungsmikroreaktors weist dieser eine Verweilstrecke auf, die eine Kapillare ist, welche vorzugsweise mit einem Auslaß des Bromierungsmikroreaktors verbunden ist. Vorzugsweise ist die Kapillare eine temperierbare Kapillare.

25 Ebenfalls bevorzugt ist der Bromierungsmikroreaktor selbst temperierbar.

30 Bei den erfindungsgemäßigen Verfahren ist die Gefahr für Mensch und Umwelt durch austretende Chemikalien erheblich verringert. Des Weiteren wird unter anderem durch einen gegenüber herkömmlichen Systemen verbesserten Massen- und Wärmetransport die Gefahr einer Explosion bei den sehr stark exothermen Bromierungsreaktionen vermindert. Eine behördliche Genehmigung nach dem BlmSchG (BGBl. I Nr.71 vom 26. 10. 1998 S. 3178) für das Betreiben von Anlagen zur Durchführung der erfindungsgemäßigen Verfahren ist daher einfacher zu erlangen. Besonders vorteilhaft ist auch, daß die erfindungsgemäßigen Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden können. Hierdurch können sie im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren schneller und kostengün-

stiger durchgeführt werden und es ist ohne großen Meß- und Regelungsaufwand möglich, beliebige Mengen der bromierten organischen Verbindungen herzustellen. Der Reaktionsverlauf der Bromierung ist in den erfindungsgemäßen Verfahren sehr schnell regelbar. Die Bromierung organischer Verbindungen nach den erfindungsgemäßen Verfahren ermöglicht auch eine bessere Kontrolle über Reaktionsdauer und Reaktionstemperatur, als dies in den herkömmlichen Verfahren möglich ist. Die Temperatur kann in jedem Volumenelement des Systems individuell gewählt und konstant gehalten werden. Die bromierten organischen Produkte lassen sich so in sehr guten und reproduzierbaren Ausbeuten erhalten.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Beispiele dienen lediglich der Erläuterung der Erfindung und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

20

25

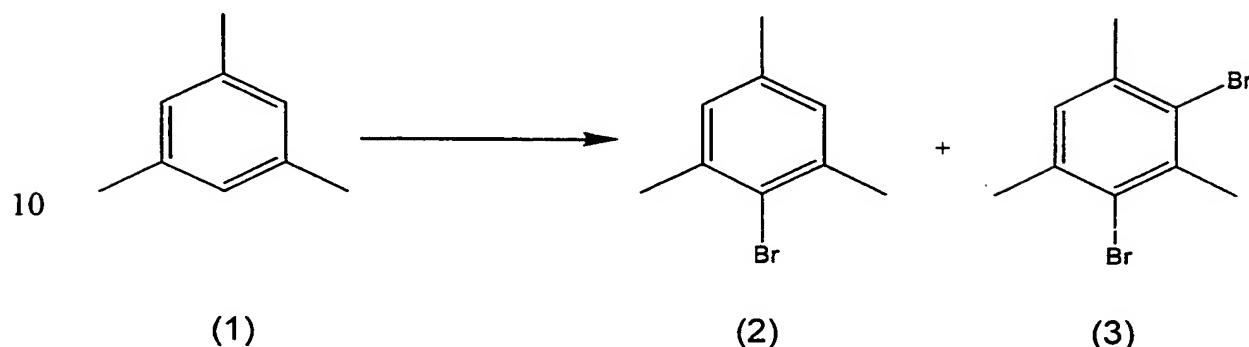
30

35

Beispiele

Beispiel 1

Bromierung von Mesitylen mit elementarem Brom:



15 Die Bromierung von Mesitylen (1) mit elementarem Brom erfolgte in ei-
nem statischen Mikromischer (Technische Universität Ilmenau, Fakultät
Maschinenbau, Dr.-Ing. Norbert Schwesinger, Postfach 100565, D-
98684, Ilmenau) mit einer Baugröße von 0,8 mm x 0,8 mm x 0,6 mm,
20 einem Gesamtvolumen von 0,125 µm und einem Gesamtdruckverlust
von circa 1000 Pa. Der statische Mikromischer war über einen Auslaß
und eine Omnifit Mitteldruck-HPLC-Verbindungskomponente (Omnifit,
Deutschland) an eine Teflon-Kapillare mit einem Innendurchmesser von
0,25 mm und einer Länge von 1 m verbunden. Der statische Mikromi-
scher und die Teflon-Kapillare wurden in einem mit Wasser gefüllten,
25 auf 10 °C thermostasierten Doppelmantelgefäß temperiert.

Zur Herstellung einer Lösung von Mesitylen wurden 1.2 g (0,01 mol) Mesitylen mit Tetrachlorkohlenstoff auf ein Gesamtvolumen von 2 ml verdünnt. Zur Herstellung einer Lösung von elementarem Brom wurden 1.7 g (0,011 mol) Brom mit Tetrachlorkohlenstoff auf ein Gesamtvolumen von 2 ml verdünnt. Anschließend wurden beide Lösungen mit einer Dosierpumpe (Harvard Apparatus Inc., Pump 22, South Natick, Massachusetts, USA) und 2 ml Polypropylenspritzen (B. Braun Melsungen AG, Deutschland) in den statischen Mikromischer überführt. Die Durchflußgeschwindigkeit wurde dabei auf 10 µl/min eingestellt. Anschließend

wurde die durchmischte Reaktionslösung in 2 ml einer HPLC Puffer-Lösung aus Acetonitril und 1 %-iger Trifluoressigsäure im Verhältnis 1:1 (Merck, Darmstadt) geleitet, um die Bromierungsreaktion zu beenden. Die Auswertung des Reaktionsgemisches erfolgte durch eine kombinierte GC-MS-Analyse. Das Reaktionsgemisch enthielt 88 Flächen-% des Chromatogramms des einfach bromierten Produktes (2), 9 Flächen-% des zweifach bromierten Produktes (3) und 3 Flächen-% des nicht bromierten Mesitylens (1).

5

10 Zur Bestimmung der präparativen Ausbeute der bromierten Reaktionsprodukte wurde die durchmischte Reaktionslösung in ein Becherglas mit 50 ml Wasser eingerührt. Anschließend wurde das System aus statischem Mikromischer und Teflon-Kapillare zunächst mit 10 ml Wasser und anschließend mit 10 ml Diethylether gespült. Die vereinigten flüssigen Phasen wurden dann 20 Minuten gerührt und anschließend dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 1,7 g (entsprechend 73% der theoretischen Ausbeute) eines bräunlichen Öls erhalten, dessen Gehalt an einfacher bromierten Produkt (2) durch eine kombinierte GC-MS-Analyse zu 85 Flächen-% des Chromatogramms bestimmt wurde.

15

20

Beispiel 2

Aufbau und Durchführung erfolgte gemäß Beispiel 1, jedoch wurde die Durchflußgeschwindigkeit auf 20 µl/min eingestellt. Die kombinierte GC-MS-Analyse des so erhaltenen Reaktionsgemisches ergab eine Zusammensetzung aus 51 Flächen-% des Chromatogramms des einfach bromierten Produktes (2), 47 Flächen-% des zweifach bromierten Produktes (3) und 2 Flächen-% von in der Methyl-Seitenkette bromiertem Mesitylen.

25

30

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Bromierung organischer Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung in flüssiger oder gelöster Form, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators in flüssiger oder gelöster Form, mit einem Bromierungsreagenz in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und die bromierte organische Verbindung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor über einen Auslaß mit einer Kapillare, vorzugsweise einer temperierbaren Kapillare verbunden ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des Mikroreaktors $\leq 10 \mu\text{l}$, bevorzugt $\leq 1 \mu\text{l}$ beträgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor temperierbar ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor Kanäle mit einem Durchmesser von 10 bis 1000 μm , bevorzugt 20 bis 800 μm , besonders bevorzugt 30 bis 400 μm aufweist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,1 $\mu\text{l}/\text{min}$ bis 10 ml/min , vorzugsweise 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ bis 1 ml/min durchströmt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilzeit der eingesetzten Verbindungen im Mi-

kroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Kapillaren ≤ 3 Stunden, vorzugsweise ≤ 1 Stunde beträgt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur von -90 bis +150 bis °C, vorzugsweise -20 bis +40 °C, besonders bevorzugt -10 bis +20 °C durchgeführt wird.
5
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsverlauf chromatographisch, vorzugsweise gaschromatographisch verfolgt und gegebenenfalls geregelt wird.
10
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das bromierte Produkt durch Extraktion oder Fällung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
15
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Bromierungsreagenz elementares Brom, Dibromsocyanursäure, N-Bromsuccinimid, Unterbromige Säure, organische Hypobromite, vorzugsweise Trifluoracetylhypobromit, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid und/oder Dioxandibromid eingesetzt wird.
20
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator Iod, Mineralsäuren, vorzugsweise Schwefelsäure oder Salpetersäure und/oder Lewissäuren, vorzugsweise Aluminium-, Eisen-, Zink- oder Antimonhalogenide eingesetzt werden.
25
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen 0,1 und 100 Mol-%, bevorzugt zwischen 1 und 10 Mol-% des Katalysators bezogen auf die eingesetzte Menge an organischer Verbindung eingesetzt werden.
30
16. Bromierungsmikroreaktor aufweisend wenigstens ein Mischelement und gegebenenfalls eine Verweilstrecke, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des Bromierungsmikroreaktors, ohne das Volumen der Verweilstrecke, $\leq 10 \mu\text{l}$, bevorzugt $\leq 1 \mu\text{l}$ beträgt.
35

17. Bromierungsmikroreaktor nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß er ein statischer Mikromischer ist.
18. Bromierungsmikroreaktor nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilstrecke eine Kapillare, vorzugsweise eine temperierbare Kapillare ist.
19. Bromierungsmikroreaktor nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß er temperierbar ist.

10

15

20

25

30

35

 PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
P 00/09155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07B39/00 C07C17/12 C07C46/00 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07B C07C B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 22857 A (BRITISH NUCLEAR FUELS PLC) 14 May 1999 (1999-05-14) Seite 5, Zeilen 12-18 page 1, line 12 -page 2, line 8 -----	1,16
A	WO 96 30113 A (MERCK PATENT GMBH) 3 October 1996 (1996-10-03) cited in the application Zusammenfassung -----	1,16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

6 February 2001

16/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 00/09155

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9922857	A 14-05-1999	AU	1163099 A		24-05-1999
		EP	1028801 A		23-08-2000
		ZA	9810107 A		16-04-1999
WO 9630113	A 03-10-1996	DE	19511603 A		02-10-1996
		EP	0879083 A		25-11-1998
		US	5904424 A		18-05-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
EP 00/09155

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07B39/00 C07C17/12 C07C46/00 B01J19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07B C07C B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 22857 A (BRITISH NUCLEAR FUELS PLC) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Seite 5, Zeilen 12-18 Seite 1, Zeile 12 -Seite 2, Zeile 8 -----	1,16
A	WO 96 30113 A (MERCK PATENT GMBH) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1,16

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

6. Februar 2001

16/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonnevalle, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen,

die zur gleichen Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 00/09155

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 9922857 A	14-05-1999	AU	1163099 A		24-05-1999
		EP	1028801 A		23-08-2000
		ZA	9810107 A		16-04-1999
WO 9630113 A	03-10-1996	DE	19511603 A		02-10-1996
		EP	0879083 A		25-11-1998
		US	5904424 A		18-05-1999

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9946367-Wguc	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/09155	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 19/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/1999
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

THIS PAGE BLANK USE

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

REC'D 31 DEC 2001
W/C/W PCT

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Annehmers oder Anwalts 9946367-wg/rs	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09155	Internationales Anmeldedatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 19/09/2000	Prioritätsdatum (<i>Tag/Monat/Tag</i>) 28/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07B39/00		
Annehmer MERCK PATENT GMBH et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Annehmer gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfasst insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		

Datum der Einreichung des Antrags 27/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Pérez Carlón, R Tel. Nr. +49 89 2399 8125



THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-19 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-15 Nein: Ansprüche 16-19
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-19 Nein: Ansprüche 1-19
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-19 Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf folgendes Dokument hingewiesen:

D1: WO 99 22857 A

1. Die Anmeldung beansprucht einen Bromierungsmikroreaktor (Ansprüche 16-19). Eine solche Formulierung ist als "Mikroreaktor zur Bromierung", mit anderen Worten, als "Mikroreaktor, die sich zur Bromierung eignet" zu verstehen. D1 offenbart Reaktoren, welche ein Volumen von 0.19 µL haben können (siehe Seite 7, Zeile 16-28: Durchmesser=0,05 mm, Länge=10 mm) und welche für Bromierungsverfahren benutzt werden können (S. 5, Z.14).

Der Gegenstand der Ansprüche 16-19 ist daher nicht neu im Sinne von Art. 33(2) PCT.

2. D1 offenbart auch, dass solche Mikroreaktoren für Halogenierungen benutzt werden können. Die in der Anmeldung erwähnten Vorteile (z. B. erhöhte Sicherheit) sind für einen Fachmann aus dem Gebrauch von Mikroreaktoren zu erwarten. Es ist dem Fachmann bekannt, dass Mikroreaktoren für explosionsgefährliche Verfahren besonders geeignet sind.

Keine erfinderische Tätigkeit im Sinne von Art. 33(3) EPC wird daher anerkannt für den Gegenstand der Ansprüche 1-19.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

1. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 13 June 2001 (13.06.01)	
International application No. PCT/EP00/09155	Applicant's or agent's file reference 9946367-Wguc
International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	Priority date (day/month/year) 28 September 1999 (28.09.99)
Applicant Kai, Fabian et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 March 2001 (27.03.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Pascal Piriou
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9946367-Wguc	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09155	International filing date (day/month/year) 19 September 2000 (19.09.00)	Priority date (day/month/year) 28 September 1999 (28.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07B 39/00		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 March 2001 (27.03.01)	Date of completion of this report 27 December 2001 (27.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

the international application as originally filed
 the description:

pages _____ 1-10 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the claims:

pages _____ 1-19 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the drawings:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09155

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims	16-19	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-19	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following document:

D1: WO-A-99/22857

1. The application claims a bromination microreactor (Claims 16-19). This term can be construed as a referring to a "microreactor for bromination", or in other words a "microreactor which is suitable for bromination". Document D1 discloses reactors which can have a volume of 0.19 µl (see page 7, lines 16-28; diameter = 0.05 mm, length = 10 mm) and which may be used for bromination processes (page 5, line 14).

The subject matter of Claims 16-19 is therefore not novel within the meaning of PCT Article 33(2).

2. D1 also states that such microreactors can be used for halogenation reactions. The advantages mentioned in the present application (e.g. increased safety level) are to be expected of a microreactor. Persons skilled in the art are aware that microreactors are particularly suitable for explosive reactions.

The subject matter of Claims 1-19 is therefore not considered inventive within the meaning of PCT Article 33(3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 00/09155**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite document D1 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)